

Rec'd PCT/PTO 24 JAN 2005
PCT/KR 03/01449

RO/KR 26.08.2003

REC'D 03 SEP 2003

WIPO PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0042868
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 07월 22일
Date of Application JUL 22, 2002

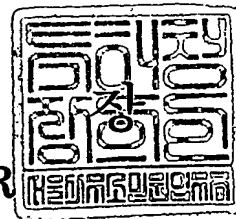
출원인 : (주)나노하이브리드
Applicant(s) NANOHYBRID CO., LTD.



2003 년 08 월 04 일

특 허 청

COMMISSIONER



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

【서류명】	서지사항 보정서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.11.12
【제출인】	
【명칭】	(주)나노하이브리드
【출원인코드】	1-2001-026984-1
【사건과의 관계】	출원인
【대리인】	
【성명】	주성민
【대리인코드】	9-1998-000517-7
【포괄위임등록번호】	2001-038683-3
【대리인】	
【성명】	장수길
【대리인코드】	9-1998-000482-8
【포괄위임등록번호】	2001-038682-6
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0042868
【출원일자】	2002.07.22
【발명의 명칭】	수난용성 약물과 증상형 규산염의 혼성체 및 그 제조 방법
【제출원인】	
【접수번호】	1-1-02-0232689-17
【접수일자】	2002.07.22
【보정할 서류】	특허출원서
【보정할 사항】	
【보정대상항목】	발명자
【보정방법】	정정
【보정내용】	
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박태운
【성명의 영문표기】	PARK,Tae-Un
【주민등록번호】	570806-1155710

【우편번호】	137-040
【주소】	서울특별시 서초구 반포동 30-2 상호가든맨션 8-309
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정현
【성명의 영문표기】	JUNG,Hyun
【주민등록번호】	721230-1552219
【우편번호】	140-150
【주소】	서울특별시 용산구 갈월동 14-77 5동 1반
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김현미
【성명의 영문표기】	KIM,Hyun-Mi
【주민등록번호】	790524-2896321
【우편번호】	156-071
【주소】	서울특별시 동작구 흑석1동 196번지 402호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최진호
【성명의 영문표기】	CHOY,Jin-Ho
【주민등록번호】	480901-1024317
【우편번호】	137-070
【주소】	서울특별시 서초구 서초동 1326 삼성서초가든 스위트 아파트2 -403
【국적】	KR
【취지】	특허법시행규칙 제13조·실용신안법시행규칙 제8조의 규정 에 의하여 위와 같 이 제출합니다. 대리인 주성민 (인) 대리인 장수길 (인)
【수수료】	
【보정료】	0 원
【기타 수수료】	0 원
【합계】	0 원
【첨부서류】	1. 기타첨부서류[사유서]_1통

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	2222
【제출일자】	2002.07.22
【국제특허분류】	C07H 23/00
【발명의 명칭】	수난용성 약물과 층상형 규산염의 혼성체 및 그 제조 방법
【발명의 영문명칭】	A Hybrid Of A Drug Having A Low Water-Solubility With A Layered Silicate And A Process For Preparing The Same
【출원인】	
【명칭】	(주)나노하이브리드
【출원인코드】	1-2001-026984-1
【대리인】	
【성명】	주성민
【대리인코드】	9-1998-000517-7
【포괄위임등록번호】	2001-038683-3
【대리인】	
【성명】	장수길
【대리인코드】	9-1998-000482-8
【포괄위임등록번호】	2001-038682-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박태운
【성명의 영문표기】	PARK, Tae-Un
【주민등록번호】	570806-1155710
【우편번호】	137-040
【주소】	서울특별시 서초구 반포동 30-2 상호가든맨션 8-309
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정현
【성명의 영문표기】	JUNG, Hyun
【주민등록번호】	721230-1552219

【우편번호】	140-150
【주소】	서울특별시 용산구 갈월동 14-77 5동 1반
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김현미
【성명의 영문표기】	KIM,Hyun-Mi
【주민등록번호】	790524-2896321
【우편번호】	156-071
【주소】	서울특별시 동작구 흑석1동 196번지 402호
【국적】	KR
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대 리인 주성 민 (인) 대리인 장수길 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	7 면 7,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	0 항 0 원
【합계】	36,000 원
【감면사유】	소기업 (70%감면)
【감면후 수수료】	10,800 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 중소기업기본법시행령 제2조 에의한 중소기업에 해당함을 증명하는 서류_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 이트라코나졸, 사이클로스포린, 카르베딜을 등과 같은 수난용성 약물이 층상형 규산염의 층간에 삽입 및(또는) 표면에 흡착된 혼성체를 제공한다. 본 발명에 따른 혼성체는 약물을 층상형 규산염으로부터 서서히 용출시켜 수용액 중에서의 재결정을 지연시켜 상기 약물의 체내 이용률을 극대화할 수 있다.

본 발명은 또한 상기 혼성체의 제조 방법을 제공한다. 이 방법은,

(1) 층상형 규산염을 수성 용매 중에 분산시켜 층상형 규산염을 함유하는 수용액을 제조하는 단계;

(2) 해당 약물에 대한 상기 수성 용매의 용해도보다 큰 용해도를 갖는 유기 용매에 해당 약물을 용해시켜 해당 약물을 함유하는 용액을 제조하는 단계; 및

(3) 층상형 규산염을 함유하는 상기 수용액 및 해당 약물을 함유하는 상기 용액을 혼합 및 계면 반응을 시켜 해당 약물을 상기 층상형 규산염의 층간에 삽입 및(또는) 표면에 흡착하는 단계를 포함한다.

【대표도】

도 3

【색인어】

수난용성 약물, 층상형 규산염, 혼성체

【명세서】**【발명의 명칭】**

수난용성 약물과 층상형 규산염의 혼성체 및 그 제조 방법 {A Hybrid Of A Drug Having A Low Water-Solubility With A Layered Silicate And A Process For Preparing The Same}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 이트라코나졸과 몬모릴로나이트의 혼성체에 대한 X선 회절 분석 결과이다.

도 2는 이트라코나졸과 헥토라이트의 혼성체에 대한 X선 회절 분석 결과이다.

도 3은 종래의 이트라코나졸 제제인 스포라녹스(Sporanox®)와 본 발명에 따른 혼성체의 초음파 처리 시간에 따른 용해도 변화를 나타낸 그래프이다.

도 4는 이트라코나졸 제제의 생체 흡수 특성을 나타내는 혈중 농도의 시간에 따른 변화를 나타낸 그래프이다.

도 5는 사이클로스포린과 몬모릴로나이트의 혼성체에 대한 X선 회절 분석 결과이다.

도 6은 카르베딜올과 몬모릴로나이트의 혼성체에 대한 X선 회절 분석 결과이다.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

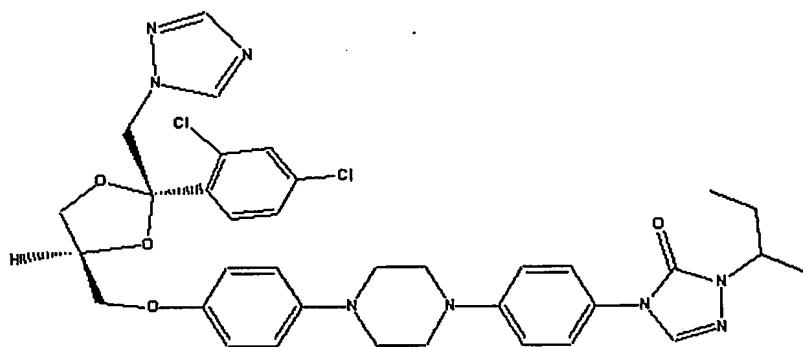
<7> 본 발명은 수난용성 약물과 층상형 규산염의 혼성체 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

<8> 수난용성 약물은 그 약효가 우수함에도 불구하고 용해도가 낮기 때문에 제제화하기가 어렵고 그로 인해 그 약효를 충분히 발휘하지 못하는 단점이 있다.

<9> 이러한 수난용성 약물의 대표적인 예로 이트라코나졸을 들 수 있다. 이트라코나졸은 항진균 치료제로 널리 알려진 약물의 하나로서, 아래 그림과 같은 구조식을 갖는 삼환계 아졸 화합물이다(미국 특허 제3,717,655호 참조). 화학식은 $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ 이고, 화학명은

(\pm)-시스-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-디클로로페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-1,3-디옥소란-4-일]메톡시]페닐]-1-피페라지닐]페닐]-2,4-디하이드로-2-(1-메틸프로필)-3H-1,2,4-트리아졸-3-온이다.

<10>



<11> 이트라코나졸은 체내 체류 시간이 길고 단백질 및 지질에 대한 침투도가 커서 항진균 효과가 그 어느 화학 물질보다 큰 약물이지만, 산성에서는 높은 용해도를 나타내면서도 수용액 중에는 잘 용해되지 않는 pH 의존성 용해도를 갖는 약물이다. 따라서, 이트라코나졸은 그 탁월한 약효에도 불구하고, 수용액 중에서의 수난용성 때문에 제제화하기가 어렵고 그로 인해 체내 흡수성이 저하되는 문제가 있다.

<12> 이트라코나졸 외에 수난용성 약물로는 면역억제제인 사이클로스포린

(Cyclosporin), 항암제인 탁솔(Paclitaxel), 고혈압 치료제인 카르베딜을 등이 있다.

<13> 전술한 난용성 약물들의 문제를 해결하기 위해 종래 기술에서 사용한 수용해도 증가 방법은 크게 두가지로 나눌 수 있다. 한가지 방법은 계면활성제와 약물의 용해도가 좋은 용매를 분산제로 이용하여 난용성 약물을 리포솜이나 마이크로에멀전 혹은 에멀전 형태로 하여 수용액 중에서의 용해도를 증가시키는 방법이다. 또다른 방법은 난용성 약물과 이 약물의 수용액 중에서의 용해를 용이하게 하는 친수성 고분자나 단분자 화합물을 함께 유기 용매로 용해시키거나 이들을 고온에서 혼합하여 고체 분산체를 합성하여 이 고체 분산체의 수분산성을 난용성 약물의 수용액상에서의 용해도 증가에 이용하는 방법이다.

<14> 예를 들면, 이트라코나졸의 원개발사인 얀센의 스폐라녹스(Sporanox[®]) 캡슐 제제도 위의 두 번째 방법과 유사한 방법으로 제제화 되었으며 단지 600-700 μm 직경의 슈가 비드(Sugar bead)를 핵으로 하여 그 표면에 친수성 고분자인 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스와 이트라코나졸의 혼합체를 코팅하고 그 위를 폴리에틸렌 글리콜로 이차 코팅하는 방법으로 이트라코나졸의 용해도를 증가시킨 점이 다를 뿐이다. 이는 PCT공보 WO 94/05263에 자세히 기술되어 있다. 이와 유사하게 친수성 고분자 대신에 구연산(citric acid)을 이트라코나졸과 동량으로 섞서 160도에서 용융시키거나 염화메탄올과 에탄올의 혼합 용매에 용해시킨 후에 감압 증류하여 공융 혼합물을 합성하고 여기에 적당한 부형제를 첨가하여 가용화시키는 방법이 한국 특허공개 제1999-001565호에 기술되어 있다. 이외에도 상기 대표적인 가용화 방법의 첫번째 방법에 해당하는 예로는 리포솜을 이용한 이트라코나졸의 가용화 제제 방법을 개시한 WO 93/15719가 있다. 이 문헌에 기술되어 있는 방법에서는 계면활성제로 인지질 레시틴을 이용하고, 용매로는 테트라

글리콜과 디메틸이소소비드를 이용하여 이트라코나졸을 함유하는 단일 이중층(single double-layered) 리포솜을 형성하여 이트라코나졸을 가용화시켰다.

<15> 또한, 이트라코나졸과 같이 난용성 약물에 해당하는 면역 억제제 사이클로스포린이나 항암제 탁솔(Paclitaxel)도 난용성을 극복하는 원칙적인 면에서는 유사하나 각각의 약물이 가지는 특성에 따라 가용화하기 위해 사용되는 방법이나 그에 따른 용제 혹은 첨가제의 종류 및 양이 달라질 뿐이다. 한국 특허공개 제1998-0008239호에서는 사이클로스포린의 가용화를 위해 사이클릭메틸에틸렌카보네이트 혹은 폴록사머(Poloxamer) 123을 계면활성제로, 옥수수 오일, 참깨 오일 등의 식물성 오일을 오일 성분으로, 계면활성제로는 HLB(Hydrophilic-Lipophilic Balance) 값이 10 이상인 것을 이용하였으며 이러한 조성에서 에멀전 내의 입경이 100 nm이하로 조절될 수 있는 마이크로 에멀전을 형성하여 난용성 약물인 사이클로스포린의 생체내 흡수 및 전달 문제를 해결하고자 하였다.

<16> 이상 종래 기술을 살펴 본 바와 같이, 지금까지 대부분의 기술들이 고분자 및 계면활성제를 이용하여 상기 수난용성 약물들의 과포화 상태를 유지시켜 흡수를 촉진시켜 왔다. 하지만, 위산 조건에서 유지된 과포화 상태는 위장관을 통해 진행됨에 따라 pH가 높아지면서 상기 약물들이 재결정되는 단점 및 짧은 시간 동안에만 흡수될 수 있는 단점을 갖는다. 따라서, 이러한 수난용성 약물을 체내에 전달할 수 있는 좀더 효과적인 약물 전달 시스템에 대한 개발의 필요성이 있어 왔다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<17> 본 발명의 목적은 수난용성 약물들이 위액보다 높은 pH 조건에서도 위산 조건에서의 용해도와 비슷한 용해도를 유지하도록 할 수 있는, 상기 약물들과 층상형 규산염의 신규한 혼성체를 제공하는 것이다.

- <18> 본 발명의 일 구체예에서 난용성 약물인 이트라코나졸, 사이클로스포린 또는 카르베딜올의 수난용성 약물과 층상형 규산염의 혼성체를 제공한다.
- <19> 본 발명의 바람직한 구체예에서 상기 층상형 규산염은 몬모릴로나이트, 바이텔라이트 및 헥토라이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <20> 또한, 본 발명의 목적은 상기 혼성체의 적합한 제조 방법을 제공하는 것이다.
- <21> 보다 구체적으로, 본 발명은 해당 약물에 대한 수용해도보다 큰 용해도를 갖는 유기 용매에 상기 약물을 용해시킨 후, 층상형 규산염을 함유하는 수용액과 혼합 및 교반하여 계면 반응을 시킴으로써 상기 약물을 상기 층상형 규산염의 층간에 삽입 및(또는) 표면에 흡착하는 단계를 포함하는 혼성체 제조 방법을 제공한다.
- <22> 또한, 본 발명은 상기 혼성체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

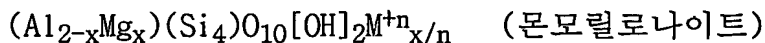
【발명의 구성 및 작용】

- <23> 본 발명자들은 층상형 규산염을 이용하여 이트라코나졸과 같은 수난용성 약물을 혼성화함으로써, 상기 약물의 용해도가 높은 위산 조건 하에서는 층상형 규산염으로부터 상기 약물이 서서히 방출되도록 하고, 수용액과 같이 위액보다 높은 pH를 갖는 조건 하에서는 상기 약물이 재결정 되는 것을 지연시킴으로써 상기 약물의 체내 이용률을 극대화할 수 있다는 것을 발견하였다.
- <24> 본 발명에 따른 혼성체에서 수난용성 약물의 담체로 사용되는 물질은 층상형 규산염(layered silicates)이다. 이하, 규산염의 특성에 관해 보다 상세히 설명하지만, 이는 이해를 돕기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 규산염의 근간은 피라미드 형태의 SiO_4 사면체인데, 층상 구조를 갖는 알루미늄 규산염은 SiO_4

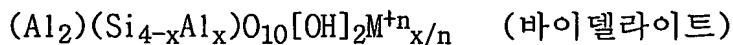
사면체가 횡으로 늘어놓은 두 개의 판이 서로 사면체의 꼭지점을 마주하는 형태로 정렬되고 각 꼭지점이 금속 이온(예: 알루미늄)에 의해 서로 연결되어 샌드위치 형태(예: Si-Al-Si)의 층을 이루게 되며 각각의 층이 층의 수직 방향으로 정렬되어 층상 구조를 갖게 된다. 이들 층상 구조가 이온 교환 능력을 갖게 되는 이유는 각 층의 근간을 이루는 SiO_4 사면체의 Si^{+4} 가 Al^{+3} 로 치환되어 음전하를 가질 수 있기 때문이다. 경우에 따라서는 SiO_4 사면체를 연결시키는 Al^{3+} 가 Mg^{2+} 로 치환되어 음전하를 가질 수도 있다. 이와 같은 음전하를 보상하기 위해서 층간에 양이온, 예를 들면 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 양이온(예: Na^+ , Ca^{2+} 등)이 존재하게 되며, 이러한 층간(interlayer)의 금속 이온은 Si, Al, Mg 등 층 안의 금속 이온에 비해 쉽게 다른 양이온이나 양이온성 유기물에 의해 치환될 수 있는 것이다. 더 나아가서 알칼리성을 갖는 중성 유기물에 의해서도 층간 양이온이 치환될 수 있는데 이는 층간의 양이온이 수소 이온으로 치환된 후에 알칼리성을 갖는 중성 유기물도 층간에 삽입될 수 있게 되기 때문이다. 층상형 규산염은 위에서 설명한 바와 같이 층상 구조가 외부에 드러날 경우 이 표면도 전하를 띠게 되어 층간 삽입 반응이라기 보다는 흡착 반응으로 성격을 달리하게 되어 실제로는 표면에서의 양이온성 유기물들의 흡착도 동시에 일어나게 된다. 따라서 층상형 규산염과 약물의 혼성체는 층간에 삽입된 부분과 표면에 흡착된 부분으로 구분되고 이 두 부분의 비율에 따라 약물들의 전달 특성이 달라지며 이러한 특성을 조절함으로써 약물에 요구되는 점을 충족시킬 수 있다. 구체적으로, 표면에 흡착된 부분은 쉽게 분리될 수 있어서 약물의 속성 전달체로서의 역할을 담당할 수 있고 층간에 삽입된 부분은 분리되는데 표면에 흡착된 부분 보다는 시간이 걸려 서방성 부여에 그 역할을 담당하게 되어 약물의 전달 속도 조절에 바람직한 제제를 제공하게 된다.

<25> 본 발명에 따른 혼성체의 제조에 사용할 수 있는 층상형 규산염의 예를 들면 몬모릴로나이트, 바이텔라이트, 논트로나이트, 헥토라이트, 사포나이트, 일라이트, 셀라도나이트, 클로코나이트 등이 있다. 이 중에서, 몬모릴로나이트, 바이텔라이트, 헥토라이트, 사포나이트 및 일라이트가 바람직하다. 이들을 화학식으로 구분하자면 각각 하기 화학식 (1) 내지 (5)와 같이 나타낼 수 있지만, 하기 화학식들은 실제 사용되는 층상형 규산염의 조성을 단순화시킨 것으로서 이에 의해 층상형 규산염의 조성이 제한되지는 않는다.

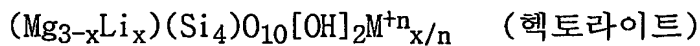
<26> 【화학식 1】



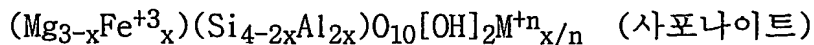
<27> 【화학식 2】



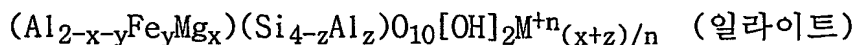
<28> 【화학식 3】



<29> 【화학식 4】



<30> 【화학식 5】



<31> 상기 식들에서 M은 층간의 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속(예: Na) 또는 알칼리 토금속(예: Ca)을 나타낸다. x는 층간 금속 이온의 구성비를 나타내며, 일반적으로 0.1 내지 0.7, 특히 0.2 내지 0.6, 그 중에서도 0.3 내지 0.5의 값을 갖는다.

- <32> 상기한 바와 같이, 상기 화학식들은 단순화된 대표적인 화학식일 뿐 실제로 사용되는 층상형 규산염의 조성은 다소간의 변화를 가질 수 있다. 예를 들면 상기 화학식 (1)에서 몬모릴로나이트는 완전한 SiO_4 사면체에 의해 층상 구조를 형성하는 것으로 표시되어 있지만 실제 자연에 존재하는 몬모릴로나이트는 Si의 일부가 Al로 치환될 수도 있고, SiO_4 사면체를 연결하는 Al의 일부가 다른 +3가의 원소(예: Fe^{+3})등으로 치환되기도 한다. 이를 화학 조성식으로 표시한다면 $(\text{Al}_{2-x-y}\text{Fe}_y\text{Mg}_x)(\text{Si}_{4-z}\text{Al}_z)\text{O}_{10}[\text{OH}]_2\text{M}^{+n}_{(x+z)/n}$ 로 표시될 수 있다.
- <33> 본 발명에 따른 층상형 규산염과의 혼성체로 제조함으로써 유리하게 사용될 수 있는 약물은 수용해도가 낮은 약물들이다. 이러한 약물의 예에는 이트라코나졸, 사이클로스포린, 카르베딜올, 아세트아미노펜(Acetaminophen: 소염제), 아테놀롤(Atenolol: 협심증 치료제), 클로람부실(Chlorambucil: 임파구성 백혈병 치료제), 신나진(Cinnarizine: 편두통 치료제), 멜파란(melphalan: 항악성종양제), 하이드로클로로씨아자이드(hydrochlorothiazide: 이뇨제), 머캅토피린(mercaptapurine: 항악성종양제), 미터골린(metergolin: 무월경 치료제) 등이 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다.
- <34> 본 발명은 또한 상기한 수난용성 약물과 층상형 규산염의 혼성체를 제조하는 방법을 제공한다.
- <35> 층상형 규산염의 층간 양이온을 해당 약물로 치환하거나 층상형 규산염의 표면에 해당 약물을 흡착시키기 위해서는 일반적으로 층상형 규산염을 수용액 중에서 충분히 분산시킨 다음 해당 약물과 반응시키는 방법을 생각할 수 있다. 이 경우, 점도 등을 고려하여 물 1 ml당 1 g 정도의 몬모릴로나이트를 분산시키는 것이 적당하다. 한편, 층상형 규산염의 층간 전하 하나가 이트라코나졸 1 분자와 반응한다고 가정하고 몬모릴로나이

트의 화학적 구성을 화학식 (1)로 할 경우 몬로틸로나이트 1 g과의 반응에 필요한 이트라코나졸의 양은 대략적으로 0.7 g이다. 하지만, 본 발명의 해당 약물은 수용해도가 매우 낮은 수난용성 약물이기 때문에(예를 들면, 이트라코나졸의 수용해도는 1 mg/ml 정도이다), 이 반응을 물에서 진행할 경우 이만한 이트라코나졸을 용해할 수 있는 물의 양은 수 천 리터에 해당하여 층상형 규산염과 이트라코나졸의 혼성체를 합성한다는 것은 실질적으로 불가능하다.

- <36> 따라서, 본 발명에서는 상기한 문제점을 극복할 수 있는 신규한 혼성체 제조 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 방법은,
- <37> (1) 층상형 규산염을 수성 용매 중에 분산시켜 층상형 규산염을 함유하는 수용액을 제조하는 단계;
- <38> (2) 해당 약물에 대한 상기 수성 용매의 용해도보다 큰 용해도를 갖는 유기 용매에 해당 약물을 용해시켜 해당 약물을 함유하는 용액을 제조하는 단계; 및
- <39> (3) 층상형 규산염을 함유하는 상기 수용액 및 해당 약물을 함유하는 상기 용액을 혼합 및 계면 반응을 시켜 해당 약물을 상기 층상형 규산염의 층간에 삽입하는 단계를 포함한다.
- <40> 상기 단계 (3)에서의 계면 반응이란 층상형 규산염을 함유하는 수성상(aqueous phase)과 해당 약물을 함유하는 유기상(organic phase) 사이에 계면(interface)이 형성되어 유기상 중의 해당 약물과 수성상 중의 층상형 규산염이

이 계면을 통하여 반응함으로써 층간삽입/흡착이 이루어지는 것을 말한다. 이렇게 층간 삽입/흡착 반응이 계면 반응으로 진행된다면 수성상의 해당 약물이 극히 적은 양이 용해되어 있을지라도 층상형 규산염과 층간 삽입/흡착 반응이 완결될 때까지 해당 약물이 유기상으로부터 수성상으로 계속적으로 공급되게 된다. 이와 같은 계면 반응에 의해 완전한 층간삽입/흡착 반응이 가능하게 되어 혼성체 중 해당 약물의 함량을 높게 할 수 있고, 혼성체의 수득률도 증가시킬 수 있다.

<41> 본 발명에 따른 수난용성 약물과 층상형 규산염의 혼성체의 제조 방법에 있어서, 이트라코나졸과 같이 해당 약물이 중성인 경우, 해당 약물과 층상형 규산염 사이에는 층간 삽입/흡착 반응이 일어나지 않으므로 상기 단계 (3)의 계면 반응에 의한 층간 삽입/흡착 반응을 하기 전에 층상형 규산염의 층간 양이온을 수소 이온으로 치환하여 중성 약물이 층상형 규산염과 층간삽입/흡착 반응을 진행할 수 있도록 한다. 예를 들면, 이트라코나졸의 경우, 산성 조건에서 몬로틸로나이트(이하 MMT로 표기)는 층간 양이온(M^{+n})이 수소 이온(H^{+})으로 치환되어 $MMT-M^{+n}$ 가 $MMT-H^{+}$ 의 형태로 변환된다. 이렇게 수소 이온화된 몬모틸로나이트 $MMT-H^{+}$ 가 이트라코나졸의 아민기($-NH-$ 또는 $-N=$)와 결합하여 암모늄기($-NH_2^{+}$ 또는 $-NH=^{+}$)로 전환되면서 $[MMT-H^{+}\text{-이트라코나졸}]$ 형태의 혼성체를 이루게 된다.

<42> 상기 층상형 규산염의 수용액 중 층상형 규산염의 함량은 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.5 내지 약 3 중량%이다. 그리고 층상형 규산염의 수용액의 pH 범위는 약 0 내지 약 6, 바람직하게는 약 1 내지 약 4이다.

<43> 해당 약물을 함유하는 상기 용액을 제조하는 데 사용되는 유기 용매는 해당 약물에 대한 상기 수성 용매의 용해도보다 큰 용해도를 갖는 유기 용매이며 수성 용매와 계면

을 이루는 불수용성 용매를 말한다. 해당 약물의 용해도와 관련하여 유기 용매는 바람직하게는 상기 수성 용매 중의 용해도에 비해 10 배 이상, 더욱 바람직하게는 100 배 이상, 더더욱 바람직하게는 1000 배 이상의 용해도를 갖는 유기 용매를 사용한다. 이러한 유기 용매에는 염화메틸렌, 클로로포름, 옥탄올 등이 포함된다. 그 중에서도 염화메틸렌, 클로로포름이 바람직하고, 특히 염화메틸렌이 더욱 바람직하다. 유기상 용액 중 해당 약물의 함량은 바람직하게는 약 1 내지 약 30 중량%, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 약 10 중량%이다.

<44> 계면반응에 있어서 수성 용매와 유기 용매의 부피비는 바람직하게는 약 1:10 내지 약 10:1, 더욱 바람직하게는 약 1:2 내지 약 5:1, 더더욱 바람직하게는 약 1:1 내지 약 2:1이다.

<45> 본 발명은 또한 본 발명에 따른 수난용성 약물과 충상형 규산염의 혼성체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 이 약학 조성물은 상기 수난용성 약물의 종래 약학 제제에서 통상적으로 사용하는 약학적으로 허용가능한 담체 및(또는) 첨가제를 포함할 수 있다.

<46> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명의 범위가 여기에 제한되는 것은 아니다.

<47> 실시예

<48> 이트라코나졸-충상형 규산염 혼성체

<49> <실시예 1>

<50> 충상형 규산염인 몬모릴로나이트 10 g을 1 리터의 증류수에 넣고 3 시간 동안 교반한 후에 HCl을 이용하여 pH를 1로 조정하면서 계속하여 교반시킨다. pH가 1로 평형 상태에 이르면, 염화메틸렌 500 ml에 이트라코나졸 25 g을 가하여 완전히 용해시킨 후 이 용액을 몬모릴로나이트가 분산된 상기 수용액과 합하여 24 시간 동안 계속하여 교반시켜 층간 삽입 반응을 완료하였다. 반응이 완료된 후 원심분리기를 이용하여 수성상과 유기상을 분리하고, 수성상의 하부에 침전된 충상형 규산염을 증류수로 2번 이상 수세한 후 진공 건조하여 충상형 규산염과 이트라코나졸의 혼성체를 분말 형태로 얻었다. 이렇게 얻어진 이트라코나졸 혼성체의 X-선 회절 분석 결과를 도 1에 나타내었다. 이로부터 이트라코나졸이 충상형 규산염의 층간에 삽입된 것을 확인할 수 있다. 원소 분석 방법에 의한 함량 결과 혼성체 중 이트라코나졸의 함량은 55 중량%이었다.

<51> <실시예 2>

<52> 실시예 1과 동일한 조건을 이용하되 수세 과정에서 증류수 외에 염화메틸렌을 이용하여 3회 세척 과정을 실시하여 얻어진 혼성체의 이트라코나졸의 함량은 26 중량%이었다.

<53> <실시예 3>

<54> 실시예 1과 동일한 조건을 이용하되 pH를 4로 변경하여 충상형 규산염과 이트라코나졸의 혼성체를 얻었다. 이렇게 얻어진 이트라코나졸 혼성체의 X-선 회절 분석 결과를 도 1에 나타내었다. 이로부터 실시예 1에서와 마찬가지로 이트라코나졸이 충상형 규산염의 층간에 삽입된 것을 확인할 수 있으며, 원소 분석 결과 혼성체 중 이트라코나졸의 함량은 66 중량%이었다.

<55> <실시예 4>

<56> 실시예 1과 동일한 조건을 이용하되 충상형 규산염으로 몬모릴로나이트 대신 헥토라이트를 사용하여 이트라코나졸과의 혼성체를 얻었다. 이렇게 얻어진 이트라코나졸 혼성체의 X-선 회절 분석 결과를 도 2에 나타내었다. 이로부터 이트라코나졸이 헥토라이트의 층간에 삽입된 것을 확인할 수 있다. 원소 분석 결과 혼성체 중 이트라코나졸의 함량은 16 중량%이었다.

<57> <실시예 5>

<58> 실시예 3과 동일한 조건을 이용하되 pH를 4로 변경하여 충상형 규산염과 이트라코나졸의 혼성체를 얻었다. 이렇게 얻어진 이트라코나졸 혼성체의 X-선 회절 분석 결과를 도 2에 나타내었다. 이로부터 실시예 3에서와 마찬가지로 이트라코나졸이 충상형 규산염의 층간에 삽입된 것을 확인할 수 있다. 원소 분석 결과 혼성체 중 이트라코나졸의 함량은 15 중량%이었다.

<59> <실시예 6>

<60> 본 발명에 따른 충상형 규산염과 이트라코나졸의 혼성체 및 종래 제품인 얀센(Janssen)사의 스포라녹스(Sporanox®)에 대해 이트라코나졸의 수용해도를 비교하였다. 이를 위해, 스포라녹스 및 이트라코나졸 함량이 각각 25 중량% 및 35 중량%인 본 발명에 따른 혼성체를 pH=1인 수성 용매 중에 분산시켜 초음파 처리(sonication) 시키고, 이때 각 시료로부터 용해되거나 용출된 이트라코나졸의 시간에 따른 용해도의 변화를 도 3에 나타내었다.

- <61> 본 발명에 따른 혼성체 중 이트라코나졸 함량이 35 중량%인 것은 종래의 이트라코나졸 제제인 스포라녹스와 비슷한 경향의 용해도 증가를 보였다. 더 나아가 본 발명에 따른 혼성체는 용해도 지속 시간이 스포라녹스보다 2 배 정도 증가되었으며, 이는 생체 내에서 이트라코나졸의 흡수가 지속될 수 있는 시간이 배가 될 수 있음을 의미한다.
- <62> 이트라코나졸 함량이 25 중량%인 혼성체는 스포라녹스에 비해 용해도 증가 폭은 작지만, 스포라녹스보다 훨씬 오랫동안 지속적으로 일정 수준의 용해도를 나타내고 있다.
- <63> <실시예 7>
- <64> 이트라코나졸의 생물학적 동등성을 실험하기 위해, 실시예 2에서 얻어진 이트라코나졸 함량 26 중량%의 혼성체 (A)와 실시예 3에서 얻어진 이트라코나졸 66 중량%의 혼성체 (B)를 종래의 이트라코나졸 제제인 스포라녹스와 함께 쥐에 5 mg씩 경구 투여한 후 일정 시간 간격으로 혈액을 채취하여 혈중 이트라코나졸 농도를 측정하였다. 그 결과로도 4에 나타내었다. 약동학 파라미터인 T_{max} , C_{max} , 및 AUC는 하기 표 1에 나타내었다. 본 발명에서 합성된 혼성체 (A)의 경우 용해도 패턴에서 보면 기존의 스포라녹스에 비해 상당히 낮은 용해도를 보임에도 불구하고 실제 생체이용률(표 1에서 AUC로 표시된 수치)은 스포라녹스의 90%에 이르고 T_{max} 나 C_{max} 의 값은 거의 유사한 수치를 나타내었다. 혼성체 (B)의 경우에는 스포라녹스보다도 생체이용률이 20% 증가된 결과를 나타내었다. 이러한 약동학 수치를 도 2의 용해도 패턴과 비교할 때 본 발명에 따른 이트라코나졸과 충상형 규산염의 혼성체는 이트라코나졸의 용출을 지연시킬 뿐만 아니라 재결정화 속도를 낮게 하여 생체흡수량을 증가시키는 우수한 효과를 나타낸다.

<65> 【표 1】

이트라코나졸 제제의 약동학적 파라미터 비교

	스포라독스	혼성체(A)	혼성체(B)
T_{max} (hour)	1.8	2.5	1.8
C_{max} (ng/ml)	223	220	242
AUC(ng h/ml)	2630	2378	3327

<66> 사이클로스포린-충상형 규산염 혼성체

<67> <실시예 8>

<68> 충상형 규산염 몬모릴로나이트 10 g을 1 리터의 증류수에 넣고 3 시간 동안 교반한 후 HCl을 이용하여 pH를 4로 조정하면서 계속하여 교반시켰다. pH가 4로 평형 상태에 이르면 염화메틸렌 500 ml에 사이클로스포린 24 g을 가하여 완전히 용해시킨 후 이 용액을 몬모릴로나이트가 분산된 수용액과 합하여 24 시간 계속하여 교반시켜 층간 삽입 반응을 완료하였다. 반응이 완료된 후 원심분리기를 이용하여 수용액층과 염화메틸렌층을 분리하여 수용액 층의 침전물을 증류수로 2번 이상 수세하여 진공 건조하여 충상형 규산염과 사이클로스포린의 혼성체를 분말 형태로 얻었다. 도 5는 이렇게 합성된 사이클로스포린 혼성체의 X-선 회절 분석 결과이며 이 결과로부터 사이클로스포린이 충상형 규산염의 층간에 삽입된 것을 확인할 수 있었으며 원소 분석 결과 혼성체 중 사이클로스포린의 함량이 50 wt%이었다.

<69> 카르베딜올-충상형 규산염 혼성체

<70> <실시예 9>

<71> 몬모릴로나이트 10 g을 1 리터의 증류수에 넣고 3 시간 동안 교반한 후에 HCl을 이용하여 pH를 1로 조정하면서 계속하여 교반시켰다. pH가 1로 평형 상태에 이르면 염화메틸렌 200ml에 카르베딜을 4g을 가하여 완전히 용해시킨 후 이 용액을 몬모릴로나이트가 분산된 수용액과 합하여 24 시간 계속하여 교반시켜 층간 삽입 반응을 완료하였다. 반응이 완료된 후 원심분리기를 이용하여 수용액층과 염화메틸렌층을 분리하고, 수용액층의 침전물을 증류수로 2번 이상 수세하고 진공 건조하여 층상형 규산염과 카르베딜의 혼성체를 분말 형태로 얻었다. 도 6은 이렇게 합성된 카르베딜을 혼성체의 X-선 회절 분석 결과이며 이 결과로부터 카르베딜이 층상형 규산염의 층간에 삽입된 것을 확인할 수 있었으며 원소 분석 결과 혼성체 중 카르베딜의 함량이 21 wt%임이 확인되었다.

<72> <실시에 10>

<73> 실시예 9와 동일한 합성 조건을 이용하여 층상형 규산염과 카르베딜의 혼성체를 합성하되, 단, pH를 2로 변경하였다. 혼성체 중 카르베딜의 함량이 25 wt%인 것을 확인할 수 있었다.

<74> <실시에 11>

<75> 실시예 9와 동일한 합성 조건을 이용하여 층상형 규산염과 카르베딜의 혼성체를 합성하되, 단, pH를 3으로 변경하였다. 혼성체 중 카르베딜의 함량이 22 wt%인 것을 확인할 수 있었다.

<76> <실시에 12>

- <77> 실시예 9와 동일한 합성 조건을 이용하여 충상형 규산염과 카르베딜올의 혼성체를 합성하되, 단, 염화메틸렌 200 ml에 카르베딜올 8.2 g을 용해하여 합성하였다. 원소 분석 결과 혼성체 중 카르베딜올의 함량이 42 wt%임이 확인되었다
- <78> <실시예 13>
- <79> 실시예 12과 동일한 합성 조건을 이용하여 충상형 규산염과 카르베딜올의 혼성체를 합성하되, 단, pH를 2로 변경하였다. 혼성체 중 카르베딜올의 함량이 39 wt%인 것을 확인할 수 있었다.
- <80> <실시예 14>
- <81> 실시예 12과 동일한 합성 조건을 이용하여 충상형 규산염과 카르베딜올의 혼성체를 합성하되, 단 pH를 3으로 변경하였다. 혼성체 중 카르베딜올의 함량이 38 wt%인 것을 확인할 수 있었다.
- <82> <실시예 15>
- <83> 몬모릴로나이트 5 g을 1 리터의 증류수에 넣고 3 시간 동안 교반한 후에 HCl을 이용하여 pH를 1로 조정하면서 계속하여 교반시켰다. pH가 1로 평형 상태에 이르면 염화메틸렌 150 ml에 카르베딜올 6 g을 가하여 완전히 용해시킨 후, 이 용액을 몬모릴로나이트가 분산된 수용액과 합하여 24 시간 동안 계속하여 교반시켜 층간 삽입 반응을 완료하였다. 반응이 완료된 후 원심분리기를 이용하여 수용액층과 염화메틸렌층을 분리하고 수용액 층의 침전물을 증류수로 2번 이상 수세한 후 진공 건조하여 충상형 규산염과 카르베딜올의 혼성체를 분말 형태로 얻었다. 원소 분석 결과 혼성체 중 카르베딜올의 함량이 50 wt%임이 확인되었다

<84> <실시예 16>

<85> 실시예 15와 동일한 합성 조건을 이용하여 층상형 규산염과 카르베딜올의 혼성체를 합성하되, 단 pH를 2로 변경하였다. 혼성체 중 카르베딜올의 함량이 44 wt%인 것을 확인할 수 있었다.

<86> <실시예 17>

<87> 실시예 15와 동일한 합성 조건을 이용하여 층상형 규산염과 카르베딜올의 혼성체를 합성하되, 단 pH를 3으로 변경하였다. 혼성체 중 카르베딜올의 함량이 47 wt%인 것을 확인할 수 있었다.

<88> <실시예 18>

<89> 실시예 15과 동일한 합성 조건을 이용하여 층상형 규산염과 카르베딜올의 혼성체를 합성하되, 단 pH를 4로 변경하였다. 혼성체 중 카르베딜올의 함량이 42 wt%인 것을 확인할 수 있었다.

<90> <실시예 19>

<91> 실시예 15과 동일한 합성 조건을 이용하여 층상형 규산염과 카르베딜올의 혼성체를 합성하되, 단 pH를 5로 변경하였다. 혼성체 중 카르베딜올의 함량이 37 wt%인 것을 확인할 수 있었다.

<92> <실시예 20>

<93> 층상형 규산염 몬모릴로나이트 10 g을 1 리터의 증류수에 넣고 3 시간 동안 교반한 후에 HCl을 이용하여 pH를 1로 조정하면서 계속하여 교반시켰다. pH가 1로 평형 상태에 이르면 염화메틸렌 300 ml에 카르베딜올 12 g을 가하여 완전히 용해시킨 후 이 용액

을 몬모틸로나이트가 분산된 수용액과 합하여 24 시간 동안 계속하여 교반시켜 층간 삽입 반응을 완료하였다. 반응이 완료된 후 원심분리기를 이용하여 수용액층과 염화메틸렌층을 분리하고, 수용액 층의 침전물을 증류수로 2번 이상 수세하고 진공 건조하여 층상형 규산염과 카르베딜올의 혼성체를 분말 형태로 얻었다. 원소 분석 결과 혼성체 중 카르베딜올의 함량이 58 wt%임이 확인되었다.

【발명의 효과】

- <94> 본 발명에 따른 수난용성 약물의 층상형 규산염과의 혼성체는 높은 pH 조건에서도 높은 용해도를 나타내므로, 약물의 제제화가 용이하다. 또한, 투여 후에도 약물이 재결정되지 않고 용해도 지속 시간이 길기 때문에 우수한 체내 흡수성을 나타낸다.
- <95> 또한, 본 발명에 따른 혼성체의 제조 방법은 수난용성 약물을 혼성체로 제조하는데 적합한 방법을 제공하여, 혼성체 중 해당 약물의 함량을 높게 할 수 있을 뿐만 아니라 혼성체의 수율도 우수하다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

수난용성 약물이 층상형 규산염의 층간에 삽입 및(또는) 표면에 흡착된 혼성체.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 수난용성 약물이 이트라코나졸, 사이클로스포린, 및 카르베딜올로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 혼성체.

【청구항 3】

제 2 항에 있어서, 수난용성 약물이 이트라코나졸인 혼성체.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 층상형 규산염이 몬모릴로나이트, 바이델라이트, 논트로나이트, 헥토라이트, 사포나이트, 일라이트, 셀라도나이트 및 글로코나이트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 혼성체.

【청구항 5】

제 4 항에 있어서, 층상형 규산염이 몬모릴로나이트, 바이델라이트, 사포나이트, 헥토라이트 및 일라이트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 혼성체.

【청구항 6】

(1) 층상형 규산염을 수성 용매 중에 분산시켜 층상형 규산염을 함유하는 수용액을 제조하는 단계;

(2) 해당 약물에 대한 상기 수성 용매의 용해도보다 큰 용해도를 갖고 수성 용매와 계면을 이루는 유기 용매에 해당 약물을 용해시켜 해당 약물을 함유하는 유기상 용액을 제조하는 단계; 및

(3) 층상형 규산염을 함유하는 상기 수용액 및 해당 약물을 함유하는 상기 유기상 용액을 혼합 및 계면 반응을 시켜 해당 약물을 상기 층상형 규산염의 층간에 삽입하는 단계

를 포함하는, 제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 혼성체를 제조하는 방법

【청구항 7】

제 6 항에 있어서, 해당 약물이 이트라코나졸, 사이클로스포린, 및 카르베딜올로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

【청구항 8】

제 6 항에 있어서, 유기 용매의 해당 약물에 대한 용해도가 수성 용매의 용해도보다 10 배 이상 더 큰 것인 방법.

【청구항 9】

제 6 항에 있어서, 계면 반응을 산성 조건 하에서 수행하는 것인 방법.

【청구항 10】

제 6 항에 있어서, 단계 (1)의 층상형 규산염 수용액의 pH가 약 0 내지 약 6인 방법.

【청구항 11】

제 6 항에 있어서, 단계 (1)의 수용액 중 증상형 규산염의 함량이 약 0.1 내지 약 10 중량%인 방법.

【청구항 12】

제 6 항에 있어서, 단계 (2)의 유기상 용액 중 해당 약물의 함량이 약 1 내지 약 30 중량%인 방법.

【청구항 13】

제 6 항에 있어서, 수성 용매와 유기 용매의 부피비가 약 1:10 내지 약 10:1인 방법.

【청구항 14】

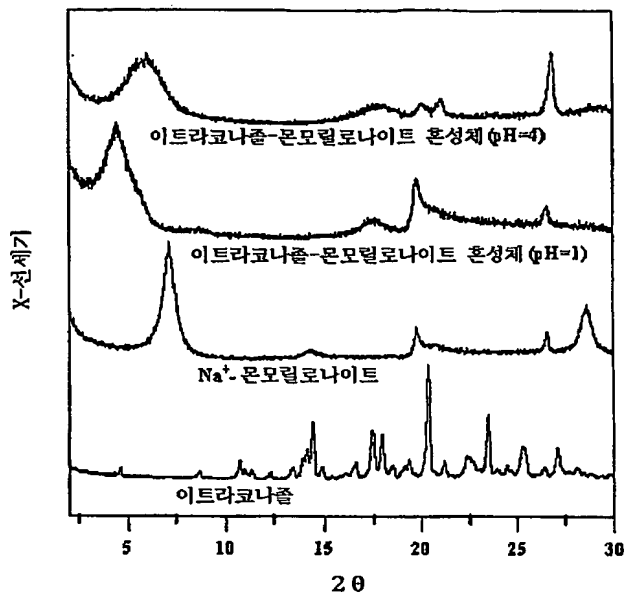
제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 혼성체를 포함하는 약학 조성물.

【청구항 15】

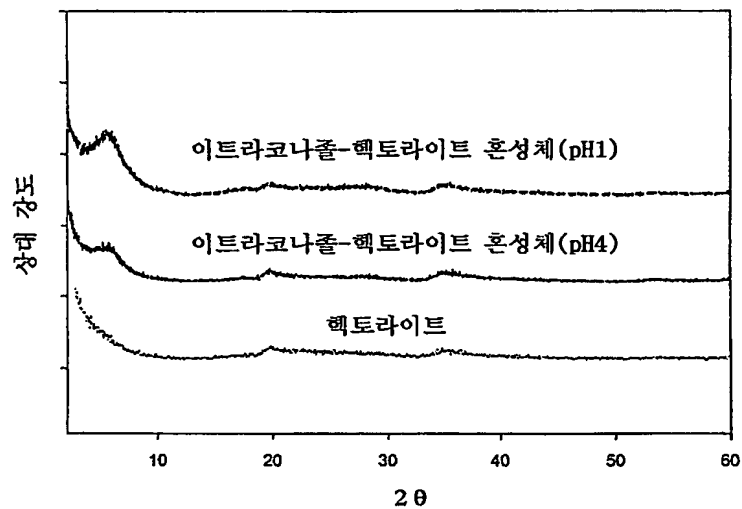
제 14 항에 있어서, 수성인 약학 조성물.

【도면】

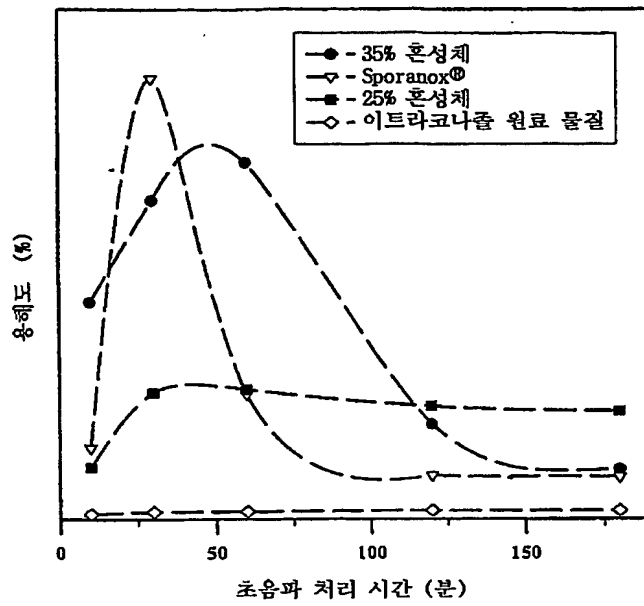
【도 1】



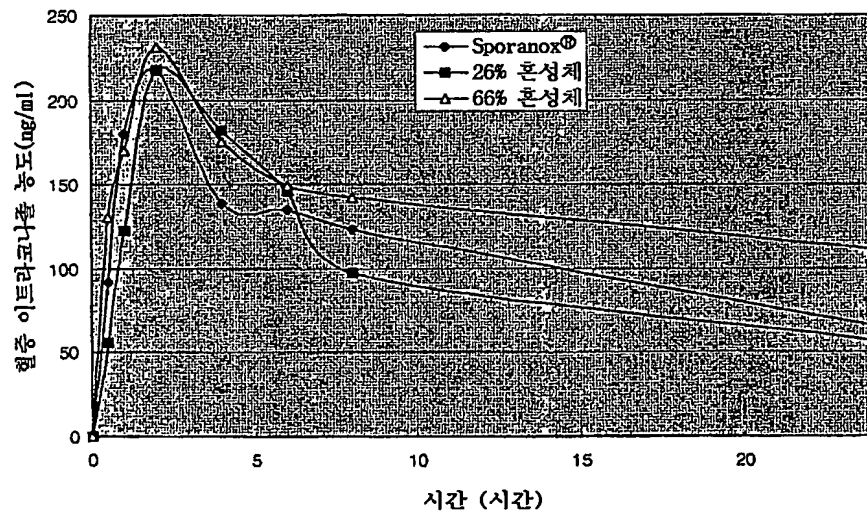
【도 2】



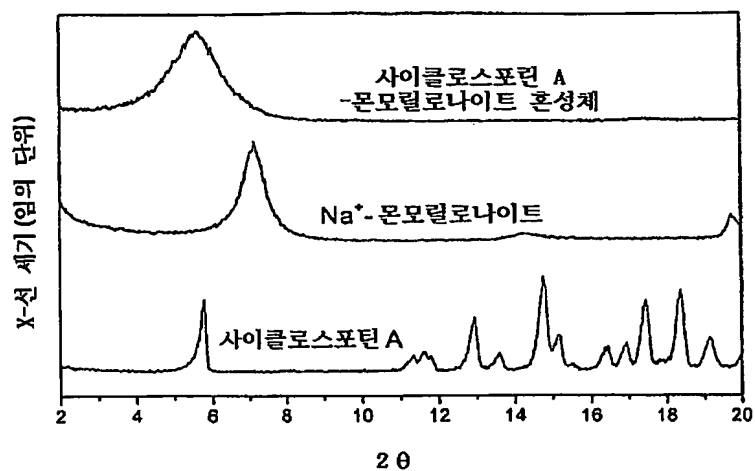
【도 3】



【도 4】



【도 5】



【도 6】

